



TITLE:

Development and Synthetic Application of  
N-Boc-Protected Aminals as the Precursors  
of N-Boc-Protected Imines( Digest\_要約 )

AUTHOR(S):

Yurino, Taiga

---

CITATION:

Yurino, Taiga. Development and Synthetic Application of N-Boc-Protected Aminals as the  
Precursors of N-Boc-Protected Imines. 京都大学, 2013, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2013-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k17773>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

# “Development and Synthetic Application of *N*-Boc-Protected Aminals as the Precursors of *N*-Boc-Protected Imines”

百合野大雅

(京都大学大学院理学研究科化学専攻 2013 年 3 月単位認定退学 5 月学位授与)

## 第一章 概略

含窒素化合物、アミンは天然にも広く分布する代表的な化合物群であり、生理活性や機能性を有するものが数多く存在することから、その合成法が精力的に研究されてきた。イミンを求電子剤として用いる手法は、これらアミン類を合成する場合において最も単純なものとして知られており、これまでも様々な求核付加反応や環化付加反応などが開発されている。とりわけ、窒素原子上の保護基として *t*-ブトキシカルボニル基 (Boc 基) を有するイミンは、その求電子性の高さに加え、生成物の脱保護の容易さにも優れており、最も汎用される反応剤である。しかしながら、Boc 保護イミンは湿気などに対して不安定であり、容易に分解してしまうことも知られているため、調製後は速やかに使用し、長期の保存を避ける必要がある。さらに、これら Boc 保護イミンには合成、及び、単離が困難であるものが多く、反応に用いられるイミンは概ね芳香族アルデヒドから誘導されたものに限定されていた。そこで、これら合成が困難なイミンを用いる代わりに、取り扱いやすい前駆体から、反応系中で本来の求電子剤となるイミンを発生させる手法が開発されてきた。

このような背景の下、申請者は、従来のもよりも一般性の高い Boc 保護イミンの前駆体として、Boc 保護アミナールを合成し、それを用いた反応の開発に成功した。第二章では Boc 保護アミナールの効率的な合成法の開発と、ルイス酸やブレンステッド酸を触媒として用いた Mannich 型反応の例を挙げている。第三章では 3,3'位に置換基を持ったビナフチルジアミンの汎用性の高い合成法について論じている。さらに、それを母骨格として有するトリフルアミドを新たなブレンステッド酸触媒として開発し、その反応性について検討を行っている。第四章では、特にプロパルギルイミンの前駆体となる Boc 保護アミナールを用いた、四級不斉炭素を持つ連続した不斉炭素中心を有するプロパルギルアミンの合成法について論じている。

## 第二章 Boc 保護イミン前駆体としての Boc 保護アミナールの開発と合成反応への応用

これまでも、数多くの Boc 保護イミン前駆体が開発され、触媒的不斉合成などに用いられてきた。しかしながら、イミン炭素上にアルケニル基やアルキニル基を持つ Boc 保護イミンの前駆体の合成例は、わずか 1 例のみに限定されていた。申請者は、Boc 保護イミンの前駆体となる Boc 保護アミナールの簡便な合成法を開発し、それがルイス酸、及び、ブレンステッド酸触媒存在下で Mannich 型反応に利用できることを見出した。

無水酢酸中でアルデヒドとカルバミン酸 *t*-ブチルエステルとの脱水縮合により、目的とする Boc 保護アミナールが高収率で得られることを見出した。この合成法はアルケニル基やアルキニル基を有するものを含め広範なアルデヒド類に対して適用でき、得られる Boc 保護アミナールは濾過のみで簡単に精製できる白色固体であった。また、この化合物は空気や水に対しても非常に安定であり、長期間の保存が可能であった。

次に、得られた Boc 保護アミナールを用いた Mannich 型反応の開発を行った。その

結果、ルイス酸触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸銅(I)あるいは銅(II)を用い、マロン酸ジエチルなどの求核剤と反応させることで、対応する Boc 保護イミンに対する付加生成物を高収率で得ることに成功した。また、ビナフトール誘導体から合成した軸不斉を有するリン酸を触媒として用いることで、アセチルアセトンの付加が高収率、高立体選択的に進行することを見出した。

### 第三章 3,3'-ハロゲン化ビナフチルジアミンの合成法の開発

申請者は、上記に示した Boc 保護アミナールを用いた触媒的不斉合成のための新たな触媒として、1,1'-ビナフチル-2,2'-ジアミンを母骨格として有するトリフルアミド (*R*)-**1** を設計した。この化合物は 3,3'位に置換基を有するビナフチルジアミンから簡単に合成が可能である。しかしながら、このようなジアミンの前駆体となるハロゲン化ジアミン(*R*)-**3a** および(*R*)-**3b** の効率的な合成法はこれまで存在しなかった。

申請者は、ビナフチル基の一部が還元されたジアミン (*R*)-**4** を基質として用い、*N*-ブロモスクシンイミドによる臭素化、続く DDQ 酸化により高収率で(*R*)-**3a** を合成する手法を開発した。また、このハロゲン化ジアミンから種々のカップリング反応により、3,3'位に様々な置換基が導入されたジアミン(*R*)-**4** の合成に成功した。

次に申請者は、得られた種々の(*R*)-**4** に対して、塩基性条件下でトリフルオロメタンスルホン酸無水物を作用させることでのブレンステッド酸である種々のトリフルアミド(*R*)-**1** を合成し、Boc 保護アミナールを用いた不斉 Mannich 型反応に適用した。その結果、低収率、低エナンチオ過剰率ながら反応は進行し、(*R*)-**5** はキラルブレンステッド酸触媒としての活性を示した。

### 第四章 Boc 保護アルキニルイミン前駆体を用いた Mannich 型反応による四級不斉炭素の構築

プロパルギルアミンは、アルケニル基やアルキル基などへの変換が可能なアルキニル基を有する有用性の高い化合物である。そのため、これまでも数多くの立体選択的なプロパルギルアミンの合成法が開発されてきた。しかし、その多くがイミンに対する末端アルキンの付加であり、分子内に構築できる不斉炭素は、アミンの根元にある炭素上のみであった。一方、プロパルギルイミンへの付加反応では、求核剤のプロキラル面の認識を行うことで、アミン炭素に隣接する炭素上にも不斉点を構築できる可能性がある。しかし、そのような反応によって連続する二つ以上の不斉炭素中心をプロパルギルアミンの分子内に構築した例はわずか一例のみに限られていた。また、特に Boc 保護プロパルギルアミンについては、合成の際に必要なアルキニル基を置換基として有する Boc 保護イミンは単離が困難であり、また対応する前駆体も合成例が存在しなかった。

そのような中、申請者は、第一章で合成した Boc 保護アミナールを Boc 保護アルキニルイミン前駆体として用いた、立体選択的なプロパルギルアミンの合成法を開発した。軸不斉を有するリン酸触媒(*S*)-**5f** を用いることで、アルキニル基を有する Boc 保護アミナールと環状  $\beta$ -ケトエステルとの立体選択的な Mannich 型反応が円滑に進行し、四級不斉炭素を含む連続不斉中心を有するプロパルギルアミン誘導体が高収率、高立体選択的に得られることを見出した。

(※注：要約中の化合物番号はすべて博士論文の化合物番号と対応している)